

[19] 中华人民共和国专利局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97115537.2

[51] Int. Cl.⁶

A61K 47/38

A61K 9/48

[43] 公开日 1998年2月11日

[11] 公开号 CN 1172677A

[22] 申请日 97.6.27

[30] 优先权

[32] 96.6.28 [33] US 91/671991

[71] 申请人 麦克尼尔-PPC公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 S·L·科迪 B·T·德弗林

J·杜贝克 M·R·霍伊

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 温宏艳

权利要求书 3 页 说明书 11 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 软明胶药物剂型的填充物质

[57] 摘要

本发明涉及一种软明胶胶囊用基本上半透明的半固体填充物质, 其中含有溶解或混悬于该半固体中的治疗有效量的药物。该半固体足够粘稠使得室温不易用注射器将其从胶囊中抽出。

权 利 要 求 书

1. 一种药物组合物, 其中含有:
 - 含平均分子量约600或更小的聚二醇及有效地增稠聚二醇量的纤维素醚
 - 5 的半固体;
 - 溶解或混悬于所述半固体中的治疗有效量的药物; 并且
 - 所述组合物浊度小于约1300NTU.
2. 权利要求1所述的组合物, 其中聚二醇是聚乙二醇.
3. 权利要求1所述的组合物, 其特征是小于约200NTU.
- 10 4. 权利要求1所述的组合物, 还含有丙二醇.
5. 权利要求1所述的组合物, 按照重量计含有:
 - 约35至约99%的聚二醇;
 - 0至约10%丙二醇;
 - 0至10%的水; 及
 - 15 约0.1至约10%的纤维素醚.
6. 权利要求5所述的组合物, 其中含有平均分子量约200至约600的聚二
醇.
7. 权利要求1所述的组合物, 其中纤维素醚是羟丙基纤维素.
8. 权利要求7所述的组合物, 其中纤维素醚是分子量约80000至1150000的
20 羟丙基纤维素.
9. 权利要求1所述的组合物, 其中所述药物选自扑热息痛、法莫替丁、扑
尔敏、假麻黄碱、美沙芬、苯海拉明、溴苯吡胺、氯苯吡咯、苯丙醇胺、
丁苯哌丁醇、阿司咪唑、氯雷他定、氯苯哌酰胺、氯苯哌酰胺-N-氧化
物、雷尼替丁、甲腈咪胍、反胺苯环醇、西沙必利、乙酰水杨酸、琥珀酸
25 苯吡甲醇胺、其药用盐及它们的混合物.
10. 权利要求1所述的组合物, 其中所述半固体含有平均分子量约300至约
400的聚乙二醇和羟丙基纤维素.
11. 权利要求10所述的组合物, 按重量计含有:
 - 约85至99%平均分子量约300至约400的聚乙二醇;
 - 30 0至约8%丙二醇; 和

- 约0.25至约3.5%平均分子量约300000至约1200000的羟丙基纤维素。
12. 权利要求1所述的组合物,其特征是粘度为至少30000厘泊。
13. 权利要求12所述的组合物,按重量计含有:
- 约1至约3% 盐酸氯苯哌酰胺;
 - 约92至约99% 平均分子量约400的聚乙二醇;
 - 0至约8%的水;
 - 0至约8% 丙二醇; 和
 - 约0.5至约3% 羟丙基纤维素。
14. 权利要求1所述的组合物,其中按重量计含有约89%平均分子量约400的聚乙二醇,约8% 聚(氧乙烯)-聚(氧丙烯)共聚物,约1.5% 羟丙基纤维素和约1.5% 盐酸氯苯哌酰胺。
15. 一种药物剂型,其中含有:
- 填充有的半固体的明胶胶囊壳,其中含有溶解或混悬于所述半固体的治疗有效量的药物;
- 所述含有药物的半固体浊度小于约1300NTU。
16. 权利要求15所述的药物剂型,其中所述半固体的浊度小于约200NTU。
17. 权利要求15所述的药物剂型,其中所述半固体含有溶剂和增稠剂。
18. 权利要求17所述的药物剂型,其中溶剂是平均分子量约600或更小的聚二醇,增稠剂是其用量能有效地将所述溶剂增稠的纤维素醚。
19. 权利要求18所述的药物剂型,还含有丙二醇。
20. 权利要求18所述的药物剂型,其中聚二醇是聚乙二醇。
21. 权利要求18所述的药物剂型,按照重量计含有:
- 约35至约99%的聚二醇;
 - 0至约10% 丙二醇;
 - 0至10%的水; 及
 - 约0.1至约10%的纤维素醚。
22. 权利要求21所述的药物剂型,其中含有平均分子量约200至约600的聚二醇。
23. 权利要求18所述的药物剂型,其中纤维素醚是羟丙基纤维素。

24. 权利要求23所述的药物剂型, 其中纤维素醚是分子量约80000至1150000的羟丙基纤维素。

25. 权利要求15所述的药物剂型, 其中所述药物选自扑热息痛、法莫替丁、扑尔敏、假麻黄碱、美沙芬、苯海拉明、溴苯吡胺、氯苯苄咯、苯丙醇胺、丁苯哌丁醇、阿司咪唑、氯雷他定、氯苯哌酰胺、氯苯哌酰胺-N-氧化物、雷尼替丁、甲腈咪胍、反胺苯环醇、西沙必利、乙酰水杨酸、琥珀酸苯吡甲醇胺、其药用盐及它们的混合物。

26. 权利要求18所述的药物剂型, 其中所述半固体含有平均分子量约300至约400的聚乙二醇和羟丙基纤维素。

27. 权利要求26所述的药物剂型, 按重量计含有:

约85至99%平均分子量约300至约400的聚乙二醇、丙二醇或其混合物;

0至约6%丙二醇; 和

约0.25至约3.5%平均分子量约300000至约1200000的羟丙基纤维素。

28. 权利要求15所述的药物剂型, 其特征是粘度为至少30000厘泊。

29. 权利要求28所述的药物剂型, 按重量计含有:

约1至约3%盐酸氯苯哌酰胺;

约92至约99%平均分子量约400的聚乙二醇;

0至约8%的水;

0至约8%丙二醇; 和

约0.5至约3%羟丙基纤维素。

30. 权利要求15所述药物剂型, 其中胶囊壳是软明胶胶囊。

31. 权利要求17所述的药物剂型, 其中按重量计含有约89%平均分子量约400的聚乙二醇, 约8%聚(氧乙烯)-聚(氧丙烯)共聚物, 约1.5%羟丙基纤维素和约1.5%盐酸氯苯哌酰胺。

说 明 书

软明胶药物剂型的填充物质

5 本发明涉及填充有含治疗有效量药物的半固体的软明胶胶囊, 其中药物溶解或混悬在半固体中。更具体地讲, 本发明涉及具有基本上半透明外观的半固体填充物质。

10 本发明也涉及普通转让的美国专利申请系列号: 08/366945 (1994年12月29日申请、题目为“软明胶药物剂型”); 08/366271 (1994年12月29日申请、题目为“聚乙二醇的胶凝剂”); 系列号(代理人档案号MCP-160), 申请日____, 题目为“含有抗气胀药的软明胶药物剂型的填充物质”; 系列号(代理人档案号MCP-166), 申请日____, 题目为“多相软明胶剂型”, 将所有这些在此引作参考。

15 近年来, 软明胶或软弹性明胶胶囊成为治疗剂(特别是凭付款传票购买的药物)口服给药的普遍剂型。这些胶囊一般填充有含活性成分的液体。因其软、弹性特性, 一些病人认为这些胶囊比常规片剂或硬明胶胶囊更易于吞咽。因为这种剂型一般是吞咽的, 不需要矫正或掩盖药物常有的令人不愉快的味道。软明胶胶囊也优于大量液体, 因为这样易于运输且避免了要求患者服药前衡量处方规定的液体量。

20 用于软明胶胶囊的填充物质一般含有溶解或分散于与胶囊壁相容的载体中的药物。除了液体外, 美国专利4935243 (L. Borkan 等) 建议填充物质可以为半固体、固体或凝胶形式。含有活性成分的常规片剂或丸剂是固体填充物质的实例, 可将其包封于软明胶胶囊内。

25 半固体(分散液)填充物质在D. Shah等的美国专利4486412中已讨论。含有口服给药抗酸盐的填充物分散于含一大部分一种或多种聚二醇及一小部分C2 - C5多元醇(如丙二醇或甘油)的无水、液体载体中。此载体形成抗酸盐的稳定分散液并包被抗酸颗粒, 以便使其与软明胶胶囊不反应。

30 Cohen等的美国专利4708834提出了一种控释药物剂型, 其中含有包封水溶性或在水中可分散的凝胶状聚合物基质的软明胶胶囊。填充物包含多糖胶的水溶液或分散液、药物活性成分及任选的醇。液体填充物被引入含

阳离子胶凝剂的软明胶胶囊内, 液体填充物掺混入胶囊壳内后, 此阳离子将该液体填充物凝胶化。用于填充物中的醇包括液体聚乙二醇、低级烷醇、C2 - C4多元醇及其混合物。

. M Yu等的美国专利5071643也讨论了聚乙二醇(PEG)作为软明胶剂型中填充物的用途。平均分子量在400 - 600之间、800 - 10000之间、10000 - 100000之间的PEGs分别是优选的液体、半固体和固体填充物。

Reminton's Pharmaceutical Sciences, 18版, 第83章, 1539 - 40页(1990)报告用于制备药物或化妆品用凝胶的胶凝剂包括藻酸钠和三乙醇胺。

10 PCT申请W091/07950描述了一种含有溶于或混悬于凝胶中的苯并二氮杂草的软或两节硬明胶胶囊壳。该凝胶含有至少63% (重量) 的聚乙二醇600、至少4% (重量) 的聚乙二醇4000或6000及至少21% (重量) 聚乙二醇600 - 4000。此凝胶填充物在室温不易被注射器抽出, 因而避免了所报道的静脉吸毒者对液体填充胶囊的滥用。正如在本申请实施例1中报告的, 含
15 此聚乙二醇混合物的凝胶具有不透明的外观。

存在对基本上适用于软明胶胶囊制备的半透明的、半固体填充物的需求。该填充物也应足够粘稠以防止用注射器将其由胶囊壳中抽出。

本发明提供了一种软明胶胶囊的填充物, 它含有平均分子量约600或更低的聚二醇、足以有效地增稠此二醇形成一种半固体量的增稠剂及可任意
20 选择的水。一种治疗有效量的药物溶解或混悬于半固体中, 此半固体胶的浊度小于约1300NTU (比浊浊度单位)。

本发明的半固体具有基本上半透明的外观, 且当填充入也是半透明的软明胶胶囊中时, 所得药物剂型具有优雅的、基本上半透明的或澄明的外观。

25 在本发明的另一个实施方案中, 此半固体是足够粘稠的以便在室温下不易用注射器将其由胶囊中抽出, 注射器针头优选16号或更小的。

本发明涉及填充软明胶胶囊药物剂型用的基本上半透明的半固体。该半固体也可用于填充两节硬明胶胶囊。半固体的粘度也被控制, 以便不易用注射器在室温将填充物取出。此性质有利于防止可能的药物静脉滥用及
30 产品的损坏。

在本发明中, 所谓半固体是由被液体包封、渗透的浓缩物质组成的至少两种成分的系统。该半固体填充物足够粘稠以便显著量的填充物(小于约1g, 优选小于约0.5g)在室温不会被16号或更小号的注射器抽出。在25℃半固体优选的粘度为至少约30000, 最优选至少约200000厘泊(cP)。半固体的粘度一般少于约500000cP。

本发明的半固体含有平均分子量约600或更小的液体聚二醇。此聚二醇作为药物的溶剂。适宜的聚二醇是聚乙二醇。聚乙二醇优选具有平均分子量约200至约600, 并更优选约300至约400。此半固体一般含有约35%至约99%, 优选约85%至99%(重量)的溶剂。除非另外说明, 本文引述的百分数是占半固体填充物(即半固体和活性成分)总重量的重量百分数。

此半固体是通过用纤维素醚增稠溶剂形成的。适宜的纤维素醚是羟丙基纤维素。优选增稠剂是分子量约80000至约1150000的羟丙基纤维素, NF。羟丙基纤维素, NF以商标KLUCEL[®]购自Aqualon, Inc., 优选的级别为分子量约370000至约1150000的KLUCEL GF、MF和HF。也可使用分子量约80000至约140000的低分子量的羟丙基纤维素, 包括KLUCEL EF、LF和JF, 但是一般比高分子量级别的使用浓度高。

在一个优选的实施方案中, 增稠剂的用量足以有效地形成基本上半透明且足够粘稠使其室温不能用16号或更小号针头的注射器抽出的半固体。一般半固体含有约0.10%至约10%, 优选约0.25%至约3.5%(重量)的一种或多种纤维素醚。

除了液体聚二醇外, 半固体可以含有能提高活性成分在半固体中的溶解度或分散性的增溶剂。适宜的试剂包括丙二醇、甘油、乙醇、N-甲基-2-吡咯烷酮、异山梨醇二甲酯、聚乙烯基吡咯烷酮(PVP)、泊洛沙姆、其它药用表面活性剂及其混合物。优选的泊洛沙姆(聚(氧乙烯)-聚(氧丙烯)共聚物)是Poloxamer 124, 由BASF以商标PLURONIC L 44提供。此半固体一般含有0至约8%、优选0至约6%的增溶剂。此外, 此半固体可以含有0至约10%的水。

如果扑热息痛、法莫替丁、雷尼替丁、甲腈咪胍或其它易于氧化的物质用作活性成分, 则其中需要包含一种抗氧剂来排除降解或脱色, 如扑热息痛的“变为粉红色”。

药物活性成分(一种或多种)以治疗有效量存在于药剂中, 此量指口服产生所需治疗反应的量, 本领域技术人员可容易地确定。在确定该用量时, 必须考虑使用的具体化合物、该化合物的生物利用度、给药方案、患者的年龄及体重以及其它因素。适于本发明的药物包括扑热息痛、法莫替丁、扑尔敏、假麻黄碱、美沙芬、苯海拉明、溴苯吡胺、氯苯苄咯、苯丙醇胺、丁苯哌丁醇、阿司咪唑、氯雷他定、氯苯哌酰胺、氯苯哌酰胺-N-氧化物、雷尼替丁、甲腈咪胍、反胺苯环醇、西沙必利、乙酰水杨酸琥珀酸苯吡甲醇胺、其药用盐及它们的混合物。通常, 此药物含量占总半固体组合物重量的约0.1%至约40%, 优选约0.2至约30%。

在该半固体填充物中可以包含多种其它药用赋形剂, 例如, 防腐剂如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯、着色剂、矫味剂、润滑剂、助流剂、抗氧剂、表面活性剂、增塑剂、填充助剂及其它制备所需最终产品的化合物、试剂以及组份。

在一个优选的实施方案中, 一种含有约180mg/ml 扑热息痛的软明胶胶囊的填充物, 按重量计含有约10%至约40%的扑热息痛, 约40%至约90%平均分子量为约400 (PEG 400) 的聚乙二醇, 0至约8%水, 0至约8%丙二醇及约2至约8%羟丙基纤维素。

在另一个优选的实施方案中, 一种含有约10-40mg/ml 法莫替丁的软明胶胶囊的填充物, 按重量计含有约0.5%至约4%的法莫替丁, 约60%至约99% PEG 400, 0至约8%水, 0至约8%丙二醇及约2至约8%羟丙基纤维素。

在另一个优选的实施方案中, 一种含有17mg/ml 盐酸氯苯哌酰胺的软明胶胶囊的填充物, 按重量计含有约1%至约3%的盐酸氯苯哌酰胺, 约92%至约99% PEG 400, 0至约8%水, 0至约8%丙二醇及约0.5至约3%羟丙基纤维素。

本发明的填充物可以使用市售软明胶胶囊, 如购自R. P. Scherer或Banner Pharmacaps的。可以使用不同大小、形状及颜色的胶囊来适合不同水平的活性成分。胶囊壁具有基本上半透明或澄明的、外观。当本发明的填充物引入胶囊形成半固体时, 所得剂型具有优雅的、半透明或澄明的外观。此填充物的浊度一般小于约1300NTU, 优选小于约200NTU。

因为在低于40℃时粘度高, 故在将填充物装入胶囊前, 加热填充物。充气软明胶胶囊可以用注射器手工填充。注射器上的针头通常穿刺入软明胶胶囊的一端以便可以手工注射适量的填充物。将装有填充物的胶囊冷却。

5 也可以使用本领域已知的包裹设备将填充物引入此软明胶胶囊中, 如 Moreland 的美国专利 4028024 描述的, 在此将其引作参考。如上所述的手工填充技术, 在填充操作中填充物的温度必须保持在约 40℃ 以便它们容易地流入胶囊中。因此, 填充物可以存储在包有护套的容器中并通过恒温控制的填料管输入包裹设备中。

10 本发明的具体实施例通过以下实施例举例说明。本发明不限于在这些实施例中给出的具体界限, 而是限定于后面权利要求的范围。除非另有声明, 以下的百分比和比率按照占总组合物的重量计。

在下列实施例中描述的填充物的浊度是用 Hach Ratio/XR 比浊计测量的。美国药典规定浊度值为混悬颗粒的光散射作用而浊度为测量单位长度所给混悬液入射光密度的降低。此仪器能测量 0.00 至 2000 NTU 范围内的浊度。作为参考值, 水的浊度被定为 0。将约 8ml 的填充物样品在制备后立即转移至 Fisher 牌 13 × 100mm 培养管中。将预先制备数天后的填充物样品在室温保存。在即将测量浊度前, 每个样品培养管的外表面用硅油处理。样品的浊度在室温测量。每种填充物的浊度选两个样品管测量并报告其结果的平均值。

15 20

在下列实施例中用流变测定流体分光计 (Rheometrics Fluids Spectrometer) 8400 在 25℃ 测量粘度。用 25mm 平行盘和 10% 的固定张力, 进行频率扫描。在 1.0 弧度/秒的频率记录粘度。

在下列实施例中, 用美国药典 (USP) I 型 筛篮 (baskets set) 以 100rpm 和含胃蛋白酶的醋酸盐缓冲液 (pH 4.7) 介质中进行的溶解试验。体积为 500ml, USP 的界限值是在 30 分钟内 NMT 80%。在一切为二的软明胶胶囊中, 检测相当于盐酸氯苯哌酰胺 4.0mg 剂量的制剂量。

25

在下列实施例中进行的注射能力 (syringeability) 试验检测在一定时期内注射每种制剂的能力。此试验被当作堵塞物阻力的标准。使用带 16 号

针头的1.5英寸长的10cc注射器。将此注射器置于制剂中，将向外拉栓并保持10秒。记录抽入注射器中填充物的重量。

实施例 1

5 本实施例提供了与PCT公开专利WO 91/07950中所述相似的PEG混合物的比较。制备下列混合物:

组份	量 (%w/w)	
	样品A	样品B
PEG 600	64.40	64.40
PEG 1450	26.20	26.20
PEG 3500	-	4.20
PEG 8000	4.20	-
甘油	5.20	5.20

此样品的制备如下:

- 1) 称量各种PEG和甘油。
- 10 2) 将混合物置于预热的加热板装置上至最高设置。加热(约75℃)混合直至得到澄明的溶液。
- 3) 停止加热混合物并搅拌。将加热温度设置为69℃并进行声处理。冷却至室温形成凝胶时，两个样品都具有不透明的白色外观，其浊度超过2000NTU。

15

实施例 2

本实施例公开了本发明含有约180mg/ml 扑热息痛的填充物。此填充物含有:

组份	量 (%w/w)
扑热息痛	20.0
PEG - 400 (400MW)	75.7
羟丙基纤维素	4.3
(KLUCEL GF; 300000MW)	

17

此样品按如下制备:

- 1) 将PEG-400加热至110-120℃, 在搅拌的同时缓慢加入扑热息痛。
- 2) 扑热息痛进入溶液后, 在搅拌的同时加入羟丙基纤维素。
- 5 3) 在所得混合物为澄明溶液后, 将其冷却至室温。

实施例 3

此实施例公开了含10mg/ml 法莫替丁的本发明的填充物。此填充物含有:

组份	量 (%w/w)
法莫替丁	1.6
PEG 400 (400MW)	91.3
羟丙基纤维素 (KLUCEL GF; 300000MW)	7.1

10

此样品按如下制备:

- 1) 将PEG-400加热至110-120℃, 在搅拌的同时缓慢加入羟丙基纤维素。
 - 2) 羟丙基纤维素进入溶液后, 将制剂冷却至70℃。
 - 15 3) 搅拌的同时, 加入法莫替丁。
 - 4) 在所得混合物为澄明溶液后, 将其冷却至室温得到澄明的半固体。
- 所得样品的浊度为14.6NTU。

实施例 4

此实施例公开了含17mg/ml 盐酸氟苯哌酰胺的本发明的半固体填充物。此填充物含有:

组份	量 (%w/w)
羟丙基纤维素 (KLUCEL HF; 1150000MW)	1.5
PEG 400 (400MW)	89
盐酸氟苯哌酰胺	1.5
泊洛沙姆 (PLURONIC L-44)	8

17

此样品按如下制备:

- 1) 在加热板上将PEG和泊洛沙姆加热至100℃并在快速搅拌的同时加入缓慢羟丙基纤维素。
- 5 2) 当羟丙基纤维素进入溶液中后, 将制剂冷却至约70℃。
- 3) 搅拌的同时缓慢加入羟丙基纤维素。
- 4) 在所得混合物为澄明溶液后, 将其冷却至室温得到澄明的半固体。
所得制剂冷却至室温得到澄明的半固体。

10 实施例 5

此实施例公开了含17mg/ml 盐酸氟苯哌酰胺的本发明的半固体填充物。此填充物含有:

组份	量 (% w/w)	
	A	B
羟丙基纤维素 (KLUCEL MF; 850000MW)	3.0	3.0
丙二醇	—	6.0
PEG 400	95.5	89.5
盐酸氟苯哌酰胺	1.5	1.5

此样品按如下制备:

- 15 1) 在烧杯中称量PEG 400、丙二醇及羟丙基纤维素。
- 2) 在设置在约120℃的加热板上高速混合, 直至聚合物彻底溶解。
- 3) 将加热温度降低至约70℃并加入盐酸氟苯哌酰胺, 混合直至溶解。
所得制剂冷却至室温得到澄明的半固体。

20

实施例 6

此实施例公开了含17mg/ml 盐酸氟苯哌酰胺的本发明的半固体填充物。此填充物含有:

组份	量 (% w/w)
羟丙基纤维素 (KLUCEL HF; 1150000MW)	1.5
丙二醇	5.5
PEG 400	91.5
盐酸氟苯哌酰胺	1.5

此样品按如下制备:

- 1) 在烧杯中称量PEG 400、丙二醇及羟丙基纤维素。
- 2) 在设置在约120℃加热板上高速混合, 直至聚合物彻底溶解。
- 5 3) 将加热温度降低至约70℃并加入盐酸氟苯哌酰胺, 混合直至溶解。
所得制剂冷却至室温得到澄明的半固体。

实施例 7

10 此实施例公开了含17mg/ml 盐酸氟苯哌酰胺的本发明的半固体填充物。

组份	量 (% w/w)
羟丙基纤维素 (KLUCEL MF; 850000MW)	2.7
丙二醇	5.5
PEG 400	90.3
盐酸氟苯哌酰胺	1.5

此样品按如下制备:

- 1) 在烧杯中称量PEG 400、丙二醇及羟丙基纤维素。
- 2) 在加热板上高速混合, 置于约120℃, 直至聚合物彻底溶解。
- 15 3) 将加热温度降低至约70℃并加入盐酸氟苯哌酰胺, 混合直至溶解。
所得制剂冷却至室温得到澄明的半固体。

下面概括了实施例1和3-7样品的试验结果:

样品	注射能力 (g)	澄明度 (NTU)	粘度 (cPs)
1A	-	>2000	-
1B.	-	>2000	-
3	-	14.6	-
4	0.06	-	69810
5A	0.08	34	18200
5B	0.06	21	87870
6	0.32	5.5	78070
7	0.23	10.2	156900
Robitussin®	1.6	-	-
Liqui-Gels®			
Drixoral® Cough 3.2		-	-
Liqui-gels®			
水	11.5	-	-

实施例 8

本实施例公开了填充有含17mg/ml 盐酸氯苯哌酰胺半固体填充物的软

5 明胶胶囊. 制备如下样品:

组份	量 (%w/w)
羟丙基纤维素 (KLUCEL MF; 850000MW)	2.7
丙二醇	5.5
PEG 400	90.3
盐酸氯苯哌酰胺	1.5

此样品按如下制备:

- 1) 在烧杯中称量PEG 400、丙二醇及羟丙基纤维素。
- 2) 在设置在约120℃的加热板上高速混合, 直至聚合物彻底溶解。
- 10 3) 将加热温度降低至约70℃并加入盐酸氯苯哌酰胺, 混合直至溶解。

所得制剂冷却至室温得到浊度约7.0 NTU的澄明半固体, 在30分钟内盐酸氟苯哌酰胺溶解约95% 并且可注射能力为约0.40g.

将此半固体温热以使其可流动, 然后将其填充入疏水及亲水软明胶胶囊中, 步骤如下:

- 5 1) 一个不带针头的10cc注射器筒中填入盐酸氟苯哌酰胺制剂。
- 2) 装上16号针头并及其插入预先称重的充气软明胶胶囊中。
- 3) 将2mg 剂量盐酸氟苯哌酰胺小心地注射进充气胶囊中。
- 4) 用热烙铁将充气胶囊的顶部密封。

所得软明胶胶囊具有基本上半透明的外观。

- 10 在不背离本发明的实质和范围的情况下, 可以对上述实施例进行多种改变。